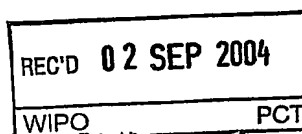


15. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 5 2 6 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 8 5 2 6 6]

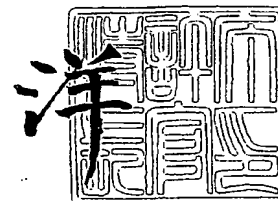
出 願 人 東 洋 化 成 工 業 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 4 9 4 0

【書類名】 特許願
【整理番号】 4442003JP
【提出日】 平成15年 8月 1日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D257/00
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2900番地 東洋化成工業株式会社化成品
研究所内
【氏名】 萩谷 一剛
【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2900番地 東洋化成工業株式会社化成品
研究所内
【氏名】 佐藤 安浩
【特許出願人】
【識別番号】 000222554
【氏名又は名称】 東洋化成工業株式会社
【代理人】
【識別番号】 100065215
【弁理士】
【氏名又は名称】 三枝 英二
【電話番号】 06-6203-0941
【選任した代理人】
【識別番号】 100076510
【弁理士】
【氏名又は名称】 掛樋 悠路
【選任した代理人】
【識別番号】 100086427
【弁理士】
【氏名又は名称】 小原 健志
【選任した代理人】
【識別番号】 100099988
【弁理士】
【氏名又は名称】 斎藤 健治
【選任した代理人】
【識別番号】 100105821
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤井 淳
【選任した代理人】
【識別番号】 100099911
【弁理士】
【氏名又は名称】 関 仁士
【選任した代理人】
【識別番号】 100108084
【弁理士】
【氏名又は名称】 中野 睦子
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 001616
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1

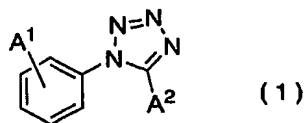
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9706717

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1) ;

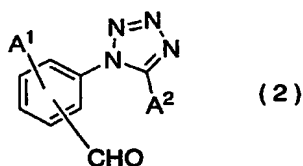
【化 1】



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2) ;

【化 2】



(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドの製造方法。

【請求項 2】

スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾール 1 モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを 1.0~3.0 モル使用することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

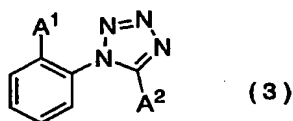
【請求項 4】

A¹がメトキシ基を示し、A²がメチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする請求項 1~3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

一般式 (3) ;

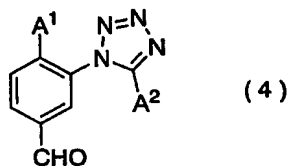
【化 3】



(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(2-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4) ;

【化 4】



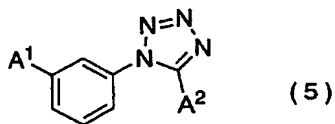
(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 3-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-4-アルコキシベンズアルデヒドの製造方法。

【請求項 6】

一般式 (5) ;

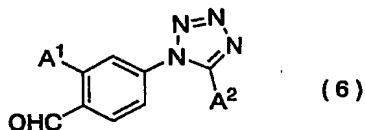
【化 5】



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(3-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式 (6) ;

【化 6】



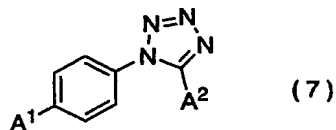
(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-4-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドの製造方法。

【請求項 7】

一般式 (7) ;

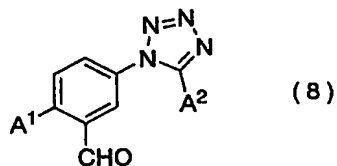
【化 7】



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(4-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式 (8) ;

【化 8】

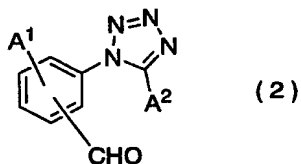


(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)
で表される 2-アルコキシ-5-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドの製造方法。

【請求項 8】

一般式 (2) ;

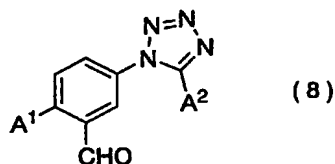
【化 9】



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒド (ただし、一般式 (8) で表される 2-アルコキシ-5-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを除く)。

【化 10】



(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

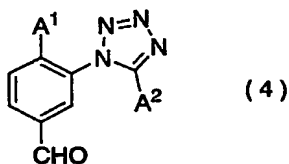
【請求項 9】

A^1 に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する請求項 8 に記載の (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒド。

【請求項 10】

一般式 (4) ;

【化 11】



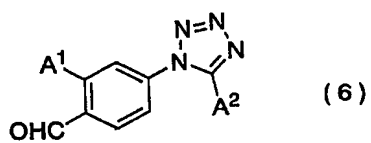
(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 3-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-4-アルコキシ-ベンズアルデヒド。

【請求項 11】

一般式 (6) ;

【化 12】



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)
で表される 2-アルコキシ-4-(5-アルキル-1,2,4-三唑-1-イル)-ベンズアルデヒド。

【書類名】明細書

【発明の名称】(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドおよびその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドおよびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドは、医薬中間体としての利用が報告されている。例えば、2-メトキシ-5-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドは、主に鎮痛剤または抗炎症剤として有用な医薬品の重要中間体として有用であることが知られている(特許文献1参照)。また、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドは、主に鎮痛薬として有用な医薬品の重要中間体として有用であることが知られている(特許文献2参照)。

【0003】

一方、芳香族化合物のホルミル化反応は古くから研究され、種々の方法が報告されている。代表例としては、(1)ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンを用いる方法(非特許文献1参照)、(2)ジメチルホルムアミドとトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いる方法(非特許文献2参照)、(3)ヘキサメチレンテトラミンとトリフルオロ酢酸を用いる方法(非特許文献3参照)、(4)イミダゾールとトリフルオロ酢酸無水物を用いる方法(非特許文献4参照)、(5)一酸化炭素と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法(非特許文献5参照)、(6)シアン化亜鉛(II)と塩酸と塩化アルミニウム(III)を用いる方法(非特許文献6参照)が挙げられる。

【0004】

しかしながら、1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールのホルミル化反応を、上記(1)~(4)の方法を用いて行っても、ほとんど反応が進行しない。また、上記(5)の方法では有毒な一酸化炭素を使用し、(6)の方法では反応系内でシアン化水素が生成するため、工業的には危険を伴う可能性がある。

【0005】

従って、既知の方法を用いての1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールのホルミル化反応は、反応が進行しないか、または危険を伴うために、工業的には不利である。

【特許文献1】特開平10-87661号公報

【特許文献2】特表平11-502810号公報

【非特許文献1】オーガニック シンセシス コレクティブ ボリューム (Org. Synth., Coll. Vol.), 第4版, 1963年, p. 539

【非特許文献2】ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ ケミカル コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 1990年, p. 1571

【非特許文献3】ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 第37版, 1972年, p. 3972

【非特許文献4】テトラヘドロン (Tetrahedron), 第36版, 1980年, p. 2505

【非特許文献5】オーガニック リアクションズ (Org. React.), 第5版, 1960年, p. 290

【非特許文献6】ケミカル レビュー (Chem. Rev.), 第63版, 1963年, p. 526

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

出証特2004-3074940

【0006】

本発明の課題は、1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールをホルミル化して、(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドを安全且つ効率よく製造することのできる方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、鋭意検討した結果、1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することにより、(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドを安全且つ効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

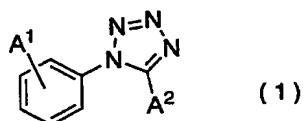
【0008】

すなわち、本発明は、下記に示すとおりの(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドおよびその製造方法を提供するものである。

項1. 一般式(1)；

【0009】

【化1】



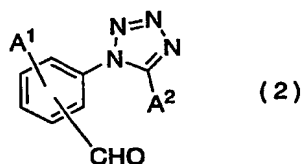
【0010】

(式中、A¹はアルコキシ基を示し、A²はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式(2)；

【0011】

【化2】



【0012】

(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドの製造方法。

項2. スルホン酸溶媒がメタンスルホン酸とトリフルオロメタンスルホン酸の混合溶媒であることを特徴とする項1に記載の方法。

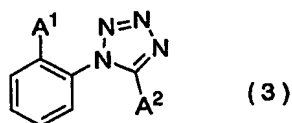
項3. 1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾール1モルに対して、ヘキサメチレンテトラミンを1.0~3.0モル使用することを特徴とする項1または2に記載の方法。

項4. A¹がメトキシ基を示し、A²がメチル基またはトリフルオロメチル基を示すことを特徴とする項1~3のいずれかに記載の方法。

項5. 一般式(3)；

【0013】

【化3】



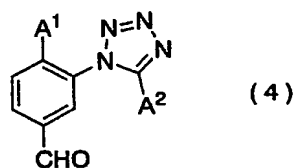
【0014】

(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(2-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式(4)；

【0015】

【化4】



【0016】

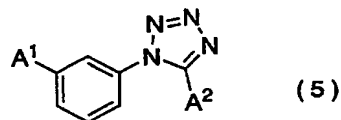
(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 3-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-4-アルコキシベンズアルデヒドの製造方法。

項6. 一般式(5)；

【0017】

【化5】



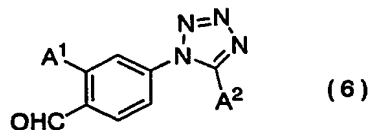
【0018】

(式中、 A^1 はアルコキシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(3-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式(6)；

【0019】

【化6】



【0020】

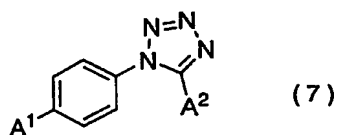
(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-4-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)ベンズアルデヒドの製造方法。

項7. 一般式(7)；

【0021】

【化7】



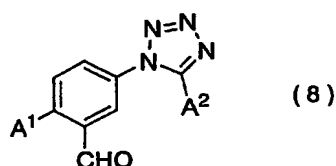
【0022】

(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 1-(4-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することの特徴とする一般式(8)；

【0023】

【化8】



【0024】

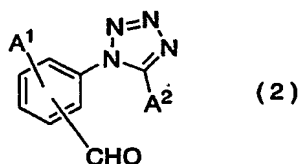
(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

で表される 2-アルコキシ-5-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドの製造方法。

項8. 一般式(2)；

【0025】

【化9】



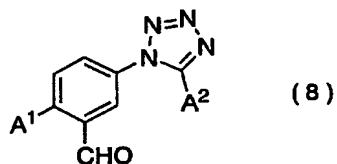
【0026】

(式中、A¹はアルコキシル基を示し、A²はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒド (ただし、一般式(8)で表される 2-アルコキシ-5-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを除く)。

【0027】

【化10】



【0028】

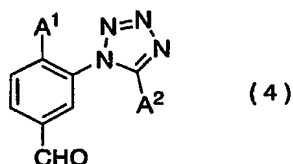
(式中、A¹およびA²は前記と同様である。)

項 9. A^1 に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在する項 8 に記載の (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒド。

項 10. 一般式 (4) ;

【0029】

【化11】



【0030】

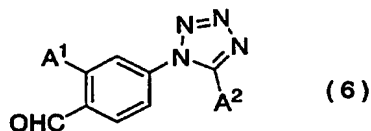
(式中、 A^1 はアルコキシ基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 3-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-4-アルコキシ-ベンズアルデヒド。

項 11. 一般式 (6) ;

【0031】

【化12】



【0032】

(式中、 A^1 はアルコキシ基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。)

で表される 2-アルコキシ-4-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド。

【0033】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0034】

まず、上記一般式 (1) ~ (8) における A^1 および A^2 について説明する。

【0035】

A^1 におけるアルコキシ基のアルキル部分は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数 1 ~ 10 のものが好ましく、炭素数 1 ~ 4 のものがより好ましい。アルコキシ基の好適な具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ブト-2-オキシ基、2-メチルプロポ-1-オキシ基、2-メチルプロポ-2-オキシ基などが挙げられる。

【0036】

A^2 におけるアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から、炭素数 1 ~ 10 のものが好ましく、炭素数 1 ~ 3 のものがより好ましい。好適な具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基などが挙げられる。

【0037】

A^2 における水素がフッ素で置換されたアルキル基は、原料の入手が容易な点から、直鎖状で炭素数が 1 ~ 4 で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基が好ましく、炭素数が 1 ~ 2 で全ての水素がフッ素で置換されたアルキル基がより好ましい。好適な具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

【0038】
本発明においては、 A^1 としてはメトキシ基が特に好ましい。 A^2 としては、メチル基またはトリフルオロメチル基が特に好ましい。

【 0 0 3 9 】

【0039】
本発明において、上記一般式（１）で表される１－（アルコキシフェニル）－５－アルキル－１Ｈ－テトラゾールとしては、上記一般式（３）で表される１－（２－アルコキシフェニル）－５－アルキル－１Ｈ－テトラゾール、上記一般式（５）で表される１－（３－アルコキシフェニル）－５－アルキル－１Ｈ－テトラゾール、上記一般式（７）で表される１－（４－アルコキシフェニル）－５－アルキル－１Ｈ－テトラゾールなどが挙げられる。

【0040】

上記一般式(3)の1-(2-アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールは、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(2-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-エトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-プロポキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-イソプロポキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(2-ブトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-2-オキシ)フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-メチルプロップ-1-オキシ)フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[2-(2-

ーメチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- (2-メトキシーフェニル)ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- (2-エトキシーフェニル)ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- (2-プロポキシーフェニル)ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- (2-イソプロポキシーフェニル)ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- (2-ブトキシーフェニル)ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- [2- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロブー1-オキシ)ーフェニル]ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1- [2- (2-メチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1- (2-メトキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (2-メトキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾールが好適である。

【0041】

上記一般式(5)の1- (3-アルコキシーフェニル)ー5-アルキルー1H-テトラゾールは、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1- (3-メトキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (3-エトキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシーフェニル)ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー1-オキシ)ーフェニル]ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-メチルー1H-テトラゾール、1- (3-メトキシーフェニル)ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- (3-エトキシーフェニル)ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシーフェニル)ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシーフェニル)ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシーフェニル)ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー1-オキシ)ーフェニル]ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-エチルー1H-テトラゾール、1- (3-メトキシーフェニル)ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- (3-エトキシーフェニル)ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシーフェニル)ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシーフェニル)ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシーフェニル)ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー1-オキシ)ーフェニル]ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-プロピルー1H-テトラゾール、1- (3-メトキシーフェニル)ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- (3-エトキシーフェニル)ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシーフェニル)ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシーフェニル)ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシーフェニル)ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー1-オキシ)ーフェニル]ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- [3- (2-メチルプロブー2-オキシ)ーフェニル]ー5-イソプロピルー1H-テトラゾール、1- (3-メトキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- (3-エトキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- (3-プロポキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- (3-イソプロポキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- (3-ブトキシーフェニル)ー5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1- [3- (ブト-2-オキシ)ーフェニル]

出証特2004-3074940

-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-エトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-プロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-イソプロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-(3-ブトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾール、1-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-ペンタフルオロエチル-1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1-(3-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(3-メトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが好適である。

【0042】

上記一般式(7)の1-(4-アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールは、どのような方法で製造されたものでもよい。具体例としては、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-エチル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-プロピル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(ブト-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-5-イソプロピル-1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5

ートリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(ブトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(ブト-2-オキシ)-フェニル〕-5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル〕-5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル〕-5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-(4-エトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-(4-プロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-(4-ブトキシ-フェニル)-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(ブト-2-オキシ)-フェニル〕-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル〕-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾール、1-〔4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル〕-5-ペンタフルオロエチルー1H-テトラゾールが挙げられ、これらの中で特に1-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチルー1H-テトラゾール、1-(4-メトキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチルー1H-テトラゾールが好適である。

【0043】

本発明の(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドの製造方法において、ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、上記一般式(1)の1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾール1モルに対して1.0~3.0モルが好ましく、1.2~2.0モルがより好ましい。

【0044】

本発明で使用するスルホン酸溶媒は、水が含まれていなければ特に制限は無いが、上記一般式(1)の1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを溶解するスルホン酸溶媒が好ましい。具体的には、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ペンタフルオロエタンスルホン酸などが挙げられ、これらを単一溶媒として用いても適当な混合溶媒として用いても構わない。これらのスルホン酸溶媒の中で、メタンスルホン酸：トリフルオロメタンスルホン酸=1:0.6~1.5(容量比)の混合溶媒が特に好ましい。スルホン酸溶媒の使用量は、上記一般式(1)の1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾール1gに対して1~15mlであるのが好ましく、5~10mlであるのがより好ましい。

【0045】

上記一般式(1)の1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールとヘキサメチレンテトラミンとの反応は、スルホン酸溶媒中で加熱することにより行われる。反応温度は、低すぎると反応速度が小さくなり、高すぎると副生成物が多くなるため、50~150℃程度が好ましく、80~100℃程度がより好ましい。また、反応時間は、1~8時間程度が好ましく、2~5時間程度がより好ましい。

【0046】

上記反応の終了後、室温まで冷却した後に、水を系内に加えるかまたは水に反応溶液を加えて、加水分解を行う。水の使用量は、上記一般式(1)の1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾール1gに対して1~15mlであるのが好ましく、5~15mlであるのがより好ましい。加水分解の温度は、0~30℃程度が好ましく、0~15℃程度がより好ましい。加水分解の時間は、15分間~2時間程度が好ましく、30分間~1時間程度がより好ましい。

【0047】

次いで、抽出、分液操作、脱湿、溶媒留去等の常法により粗生成物を得た後に、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製により、上記一般式(2)で表される(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドが得られる。

【0048】

本発明において、上記一般式(2)で表される(5-アルキル-テトラゾール-1-イ

ル) - アルコキシベンズアルデヒドとしては、上記一般式(4)で表される3-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-4-アルコキシベンズアルデヒド、上記一般式(6)で表される2-アルコキシ-4-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド、上記一般式(8)で表される2-アルコキシ-5-(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドなどが挙げられる。上記一般式(2)で表される(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドにおいては、A¹に対してオルト位またはパラ位にアルデヒド基が存在するのが好ましい。

【発明の効果】

【0049】

本発明によれば、1-(アルコキシフェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールをホルミル化して、(5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシベンズアルデヒドを安全且つ効率よく製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0050】

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0051】

実施例1

10ml フラスコに、1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール100mg (0.526mmol)、メタンスルホン酸0.5ml、トリフルオロメタンスルホン酸0.5mlおよびヘキサメチレンテトラミン111mg (0.789mmol)を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水1mlに反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、塩化メチレン(2ml×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(1ml×1)、水(1ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後にろ過、溶媒留去して得られた粗品を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン)で精製し、3-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-4-メトキシベンズアルデヒド68mgを白色固体として得た(収率59.3%)。

融点: 156.9-157.4℃

IR (KBr, cm⁻¹): 2998, 2805, 1689, 1605, 1508, 1290, 1271, 1252, 1180, 1011, 824

¹H-NMR (CDCl₃): δ=9.94 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.0, 1H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.45 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=188.90, 158.16, 153.15, 134.09, 130.04, 129.42, 123.11, 112.56, 56.67, 9.12

計算値 (C₁₀H₁₀N₄O₂): C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.11%, H 4.45%, N 25.41%

【0052】

実施例2

20ml フラスコに、1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール1g (5.26mmol)、メタンスルホン酸5ml、トリフルオロメタンスルホン酸5mlおよびヘキサメチレンテトラミン1.12g (7.89mmol)を加え、100℃まで昇温して3.5時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水15mlに反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、塩化メチレン(20ml×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml×1)、水(20ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後にろ過、溶媒留去して得られた粗品を、塩化メチレン0.5ml、トルエン1mlで再結晶し、ろ取、減圧乾燥し、2-メトキシ-4-(5-メチル-テトラゾール-

出証特2004-3074940

1-イル) -ベンズアルデヒド171mgを白色固体として得た(収率14.9%)。

融点: 131.7-132.0℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3072, 2876, 1684, 1609, 1470, 1396, 1306, 1283, 1240, 1011, 881

^1H -NMR (CDCl_3): δ =10.50 (s, 1H), 8.02 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J =1.7, 1H), 7.09 (d, J =8.1, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =187.90, 162.22, 151.19, 139.19, 129.95, 125.48, 115.48, 108.30, 56.38, 10.38

計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$): C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.02%, H 4.20%, N 25.43%。

【0053】

実施例3

10ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-テトラゾール500mg (2.63mmol)、メタンスルホン酸2.5ml、トリフルオロメタンスルホン酸2.5mlおよびヘキサメチレンテトラミン554mg (3.94mmol)を加え、100℃まで昇温して2時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水5mlに反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、塩化メチレン(10ml×3)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(10ml×1)、水(10ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後にろ過、溶媒留去して得られた粗品を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、2-メトキシ-5-(5-メチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド290mgを白色固体として得た(収率50.6%)。

融点: 131.9-133.5℃

IR (KBr, cm^{-1}): 3101, 2870, 1683, 1616, 1523, 1502, 1393, 1279, 1184, 1018, 843, 633, 536

^1H -NMR (CDCl_3): δ =10.48 (s, 1H), 7.87 (d, J =2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J =9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J =9.0, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =187.80, 162.34, 151.52, 131.74, 126.90, 125.19, 124.01, 113.37, 56.39, 9.77

計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$): C 55.04%, H 4.62%, N 25.68%

実測値: C 55.06%, H 4.56%, N 24.97%。

【0054】

実施例4

50ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール2g (8.19mmol)、メタンスルホン酸20mlおよびヘキサメチレンテトラミン1.38g (9.83mmol)を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水20mlを加え、5℃で30分攪拌した。次いで、トルエン(20ml×2)で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml×1)、水(20ml×1)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後にろ過、溶媒留去して得られた粗品を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド0.61gを白色固体として得た(収率27.4%)。

融点: 117.0-117.3℃

IR (KBr, cm^{-1}): 1684, 1612, 1533, 1499, 1456, 139

6, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1051, 1034, 1016, 839, 652

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.38$ (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=187.21, 163.08, 146.62, 146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 125.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 113.61, 113.25, 56.52$

計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$): C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%

実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%。

【0055】

実施例 5

100 ml フラスコに、1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾール 3 g (12.3 mmol)、メタンスルホン酸 7.5 ml、トリフルオロメタンスルホン酸 7.5 ml およびヘキサメチレンテトラミン 2.58 g (18.4 mmol) を加え、100℃まで昇温して3時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却した後に、アイスバスで冷却した水 15 ml に反応溶液を加え、5℃で30分攪拌した。次いで、トルエン (30 ml \times 2) で抽出し、得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml \times 1)、水 (30 ml \times 1) で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで1時間脱湿した。脱湿後にろ過、溶媒留去して得られた粗品を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) で精製し、2-メトキシ-5-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド 1.97 g を白色固体として得た (収率 58.9%)。

融点: 117.0-117.3℃

IR (KBr , cm^{-1}): 1684, 1612, 1533, 1499, 1456, 1396, 1319, 1283, 1250, 1205, 1161, 1109, 1051, 1034, 1016, 839, 652

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.38$ (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=187.21, 163.08, 146.62, 146.19, 145.78, 145.36, 131.85, 125.34, 125.19, 125.16, 121.71, 119.01, 116.31, 113.61, 113.25, 56.52$

計算値 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$): C 44.13%, H 2.59%, N 20.58%

実測値: C 44.43%, H 2.59%, N 20.53%。

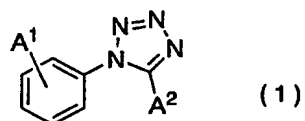
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドを安全且つ効率よく製造することのできる方法を提供する。

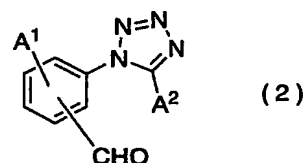
【解決手段】 一般式 (1) ;

【化1】



(式中、 A^1 はアルコシル基を示し、 A^2 はアルキル基またはフッ素で置換されたアルキル基を示す。) で表される 1-(アルコキシ-フェニル)-5-アルキル-1H-テトラゾールを、スルホン酸溶媒中でヘキサメチレンテトラミンと反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (2) ;

【化2】



(式中、 A^1 および A^2 は前記と同様である。) で表される (5-アルキル-テトラゾール-1-イル)-アルコキシ-ベンズアルデヒドの製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 5 2 6 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 2 5 5 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号

氏 名

東洋化成工業株式会社